

RDM : comment gérer les événements de sécurité dans le cadre d'une IC ?

Carla Lippens
du groupe AFCROs-DM

Le RDM définit les modalités d'enregistrement et de notification des événements indésirables qui surviennent lors d'une investigation clinique (IC). L'AFCROs rappelle ici comment ils se répartissent et prodigue plusieurs conseils aux promoteurs pour leur permettre de satisfaire à leurs obligations.



Source : AFCROs

Carla Lippens

Depuis son entrée en application, le RDM 2017/745 a notamment permis de renforcer les règles de vigilance afin de garantir la sécurité des dispositifs médicaux dans l'Union européenne (UE). Le processus de gestion des événements indésirables (EI) survenant lors d'investigations cliniques (IC) fait, entre autres, partie de ces mesures. Régi par l'article 80 du règlement, ce processus comprend une identification stricte des événements à enregistrer tout au long de l'investigation ainsi que des événements de sécurité à notifier aux autorités compétentes (AC), et en définit les modalités de notification suivant les cas d'investigation : IC portant sur un DM non marqué CE ou marqué CE mais utilisé hors destination, IC réalisée dans le cadre du suivi clinique après commercialisation (SCAC) du DM, IC comprenant ou non des procédures additionnelles invasives ou lourdes et IC également en cours dans un pays tiers non européen.

Au vu de ces modalités d'enregistrement et de notification, il est donc important pour les promoteurs de :

- connaître et comprendre les exigences réglementaires associées et identifier les dispositions à suivre pour la notification des événements reportables aux autorités compétentes ;
- bien préparer les documents d'IC mis à la disposition des investigateurs qui permettront d'enregistrer les informations relatives aux événements de sécurité pouvant survenir durant l'étude ;
- présenter aux investigateurs une marche à suivre claire afin d'assurer une transmission efficace des informations dans les délais exigés.

Focus sur le MDCG 2020-10

Publié initialement en mai 2020 et revu en octobre 2022, le MDCG 2020-10/1 (Guide 2020-10/1 du Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux) vise à clarifier et à harmoniser entre les états membres les exigences relatives aux modalités de déclaration aux AC des événements de sécurité survenant dans le cadre d'investigations cliniques. Il concerne les IC visant à établir la conformité des DM, que ce soit en pré-marché ou dans le cadre du SCAC, ainsi que les IC ayant débuté conformément aux Directives DM (93/42/EEC) et DMIA (90/385/EEC) avant le 26 mai 2021 et le cas particulier des DM utilisés dans le cadre d'essais cliniques médicaux.

La révision du guide MDCG 2020-10 publiée en octobre 2022 a permis de renforcer les points suivants :

- Définition de certains événements spécifiques dont les "incidents" et "incidents graves" et introduction de la notion de "nouveaux résultats" ainsi que les modalités de déclaration associées,
- Clarification des modalités de déclaration d'un EIG (EI grave) survenant dans le cadre d'une IC SCAC en fonction du lien de causalité avec la procédure d'investigation qui le précède,
- Précision sur le fait d'évaluer le lien de causalité d'un EI avec le DM à l'étude ou la procédure d'investigation de façon indépendante,
- Apport d'informations sur l'identification du statut d'un événement à renseigner par le promoteur lors de la notification aux AC,
- Identification des codes IMDRF (*International Medical Device Regulators Forum*) applicables pour la notification des "signes/symptômes cliniques", "impact clinique" et "problème lié au dispositif".

Ce guide s'accompagne, par ailleurs, d'un formulaire de rapport d'événement (MDCG 2020-10/2), devant être utilisé par les promoteurs lors des déclarations d'événements de sécurité rapportés en accord avec l'article 80 du RDM, et ce jusqu'à ce que la plateforme EUDAMED soit fonctionnelle. La transmission de ce formulaire à toute autorité nationale compétente des états membres de l'UE où l'IC est réalisée, est requise, ainsi que la diffusion aux AC suisse et turque si l'IC est conduite dans ces pays.

Préparer les investigateurs à la procédure de gestion des EI

Afin de garantir la transmission efficace des informations nécessaires à l'élaboration du rapport de déclaration d'événement aux AC (MDCG 2020-10/2), le promoteur doit, en premier lieu, s'assurer que les documents mis à la disposition des investigateurs sont conçus et rédigés de manière à collecter tous les détails pertinents d'un événement, selon les mêmes termes et formats, et avec les mêmes propositions de choix, que ceux employés dans le formulaire de déclaration aux AC. Ces dispositions concernent principalement les formulaires d'enregistrement des EI et des défauts d'un dispositif (DD), ainsi que le formulaire de rapport des EIG, lequel peut également être utilisé pour les DD qui auraient pu déboucher sur un EIG en l'absence de mesures appropriées ou d'une intervention, ou dans des circonstances moins favorables.

Ainsi par exemple :

- Toutes les dates doivent être collectées au format **JJ/MM/AAAA**,
- Le genre du patient peut être défini comme **Femme/Homme/Autre/Inconnu**,

Quels événements de sécurité reporter dans le cadre d'une IC et comment les déclarer ?

La définition des événements de sécurité reportables aux AC et le processus de déclaration à suivre par le promoteur diffèrent selon que l'IC est réalisée sur un DM non marqué CE ou un DM marqué CE mais utilisé hors destination, ou si l'IC est réalisée dans le cadre du SCAC du DM :

TYPE D'IC		ÉVÈNEMENT		REPORTABLE	DÉLAIS (Jours calendaires)	AC CONCERNÉES	
IC Pré-marché	EIG ¹	ayant un lien possible/probable/causal avec le DM ou la procédure d'investigation	EIGD, EIGAD, EIGID	En accord avec l'art 80 (2) et (3) du RDM	Immédiatement et max 2 jours	Toutes les ACN des pays européens dans lesquels l'IC a été initiée, est conduite ou a été conduite (Suisse et Turquie également)	
	DD ¹	qui aurait pu déboucher sur un EIG en l'absence de mesures appropriées ou d'une intervention, ou si les circonstances avaient été moins favorables			Immédiatement et max 7 jours		
	Toute nouvelle information liée à événement précédemment reporté				Immédiatement et max 2 jours si en lien avec EIG ou max 7 jours calendaires si en lien avec DD.		
SCAC	IC comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes	EIG ¹	<u>relié à la procédure d'investigation qui précède l'évènement²</u>	En accord avec l'art 80 (2) et (3) du RDM	immédiatement et max 2 jours	Toutes les ACN des pays dans lesquels l'IC a été initiée ou est conduite	
		EIG ¹	<u>non relié à la procédure d'investigation qui précède l'évènement²</u>	En accord avec l'art 87 à 90 du RDM	Max 2 à 15 jours en fonction de l'incident (cf. Incidents graves autre IC)	Toutes les ACN des pays dans lesquels l'IC a été initiée ou est conduite	
	Toute autre IC	Incidents graves ¹	ayant une relation au moins raisonnablement possible avec le DM ou une procédure mentionnée dans l'IFU à l'exception des EIGD documentés.	Menace grave pour la santé publique	En accord avec l'art 87 (4) du RDM (Vigilance)	2 jours	Toute ACN concernée par une mise à disposition du dispositif
				Décès ou détérioration grave de l'état de santé	En accord avec l'art 87 (5) du RDM (Vigilance)	10 jours	
	Tout autre incident grave à l'exception des EIGD documentés		En accord avec l'art 87 (3) du RDM (Vigilance)	15 jours			

Autorité compétentes nationales (ACN), Défectuosité du dispositif (DD), Dispositif médical (DM), Évènement indésirable grave (EIG), Effet indésirable grave du dispositif (EIGD), Effet indésirable grave attendu du dispositif (EIGAD), Effet indésirable grave attendu du dispositif (EIGID), Investigation clinique (IC), Instruction for use (IFU), Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (RDM), Suivi clinique après commercialisation (SCAC)

¹ Incluant tout évènement reportable survenant dans un pays membres de l'UE ou un pays tiers ou l'IC est menée en accord avec le même plan d'investigation clinique (les versions du plan peuvent être différentes d'un pays à l'autre mais le code du plan doit être identique).

² Par « procédure d'investigation précédant l'évènement », on entend une procédure imposée par le plan d'investigation clinique et qui a eu lieu avant (ou a coïncidé dans le temps avec) l'évènement indésirable grave.

- Le lien de causalité d'un évènement avec le DM ou la procédure d'investigation est à définir comme **non relié, possible, probable** ou **causal** au regard des définitions strictes énoncées dans le MDCG 2020-10/1
- Le bras d'investigation dans lequel l'évènement est survenu peut être **Groupe Test, Comparateur, Aveugle** ou **Non applicable**,
- Le statut d'actualisation d'une information peut être Ajouté (**A**=Added) ; Supprimé (**D**=Deleted) ; Modifié (**M**=Modified) ou Inchangé (**U**=Unchanged) ;
- Le statut d'un évènement est à définir comme **résolu avec séquelles, en cours, décès**.

L'utilisation d'une terminologie standardisée étant fortement encouragée lors des déclarations aux AC sur la base des codes IMDRF pertinents, il peut être aussi envisagé par le promoteur d'intégrer cette terminologie dès le rapport de notification d'un évènement complété par l'investigateur, du moins concernant les « signes/symptômes cliniques » et « l'impact clinique ».

Enfin, la formation des investigateurs au processus de gestion des événements de sécurité dans le

cadre d'une IC reste une étape essentielle. Une bonne compréhension par les investigateurs des événements à enregistrer/reporter, des moyens mis à leur disposition (e-CRF, formulaire, procédures...), des délais requis, et des personnes à informer, permet en effet d'optimiser la mise en application de ce processus et d'en assurer l'efficacité.

En conclusion...

Partie intégrante de la vigilance, la gestion des événements de sécurité lors de la conduite d'investigations cliniques nécessite la mise en place, par le promoteur, d'un processus efficace en accord avec les exigences applicables du RDM selon le type d'étude. Une définition précise de ce processus dès la conception des documents d'IC et une bonne compréhension de celui-ci par les investigateurs favoriseront une mise en application réussie. eg www.afcros.com

Sources :

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-11/md_mdmg_2020-10-1_guidance_safety_reporting_en.pdf
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/dispositifs-medicaux-vigilance-des-investigations-cliniques>